

# Les endophénotypes de l'état de stress post-traumatique : plusieurs dimensions cliniques pour des prises en charge spécifiques

## *Posttraumatic stress disorder endophenotypes : several clinical dimensions for specific treatments*

**Y. Auxéméry**

Service de Psychiatrie et de Psychologie clinique, HIA Legouest, Metz, Ecole du Val-de-Grâce, Paris, Centre de Recherche Psychanalyse, Médecine et Société, Université Paris VII

### RESUME

*L'état de stress post-traumatique est un syndrome à la clinique complexe qu'il est utile de décrire par une approche pluridimensionnelle. Suite à une revue critique de la littérature internationale, nous mettons en évidence les supports génétiques de l'état de stress post-traumatique dans l'optique de revenir aux fondements de la clinique de ce syndrome afin de mieux diriger sa prise en charge. Nous envisageons successivement les voies de neuromodulation impliquant la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline pour décrire les endophénotypes hyperdopaminergiques, hyposérotinergiques et hypernoradrénergiques de l'état de stress post-traumatique. Les études de neurogénétique ont affirmé deux propositions essentielles. D'une part, une prise en charge pharmacologique des troubles psychotraumatiques peut être adaptée au plus près des différents endophénotypes. D'autre part, l'approche psychothérapique garde toute son importance au sens où c'est bien l'implication subjective qui a généré le traumatisme, subjectivité en interaction avec un patrimoine génétique et des facteurs environnementaux intégrant un contexte social. La définition changeante de l'état de stress post-traumatique au cours des temps est issue d'une réflexion scientifique en partie déterminée par un contexte socioculturel et réciproquement, le traumatisme psychique est causé par la faillite de valeurs sociales sécurisantes qui étaient considérées comme immuables. La clinique ne s'établit pas sur des référentiels figés : l'évolution des techniques de neurogénétique modifie notre regard sur les traumatismes psychiques et leurs possibilités thérapeutiques.*

*Rev Med Brux 2012 ; 33 : 476-81*

### ABSTRACT

*Posttraumatic stress disorder is a syndrome with a very complex clinical that it is useful to describe according to a multidimensional approach. Following a critical review of the international literature, we have been able to highlight the genetic supports of posttraumatic stress disorder in the perspective of returning to the source of the clinical of this syndrome in order to steer its treatment better. We consider in succession the neuromodulation pathways involving dopamine, serotonin and noradrenaline to describe the hyperdopaminergic, hyposerotonergic and hypernoradrenergic endophenotypes of posttraumatic stress disorder. Neurogenetic studies have affirmed two essential proposals. On the one hand, the pharmacological treatment of psychotraumatic disorders can be very closely adjusted to the different endophenotypes. On the other hand, the psychotherapeutic approach retains all its importance in the sense that it is the subjective implication that generated the trauma, subjectivity interacting with a genetic heritage and environmental factors integrating a social context. The changing definition of posttraumatic stress disorder over time comes from scientific exploration in part determined by a sociocultural context and, reciprocally, the psychic trauma is caused by the collapse of reassuring social values which were considered as immutable. The clinical is not developed according to fixed references : the evolution of neurogenetic techniques changes our perception of psychic traumas and the therapeutic possibilities.*

*Rev Med Brux 2012 ; 33 : 476-81*

*Key words : posttraumatic stress disorder, psychic trauma, genetic studies, endophenotypes, gene by environment interaction model, psychopathology, sociology, pharmacotherapy, psychotherapy*

L'état de stress post-traumatique (ESPT) est un syndrome à la clinique complexe qu'il est utile de décrire grâce à une approche pluridimensionnelle. En plus des symptômes spécifiques qui intègrent les reviviscences traumatiques à l'hypervigilance et aux stratégies d'évitement, s'associent des symptômes aspécifiques et des comorbidités incluant les somatisations, le fléchissement de l'humeur, les crises d'anxiété, les conduites à risque et les modifications du caractère ... Tous ces symptômes aspécifiques sont souvent un motif de consultation en médecine générale. Grâce à une revue critique de la littérature internationale, nous mettons en évidence les supports génétiques de l'ESPT afin de mieux diriger sa prise en charge pharmacothérapeutique.

### DE NOUVELLES PERSPECTIVES PHYSIO-PATHOLOGIQUES OFFERTES PAR LES ETUDES DE NEUROGENETIQUE

L'exploration scientifique des supports biologiques de l'ESPT est en cours de progression grâce à de nouvelles méthodes d'investigation incluant les techniques de neurogénétique. Plusieurs études épidémiologiques ont envisagé la possibilité d'une vulnérabilité génétique comme facteur étiologique prédisposant à un ESPT<sup>1,2</sup>. Les études de jumeaux ont démontré que le patrimoine génétique favorise un risque accru à l'exposition aux stress potentiellement traumatogènes ainsi qu'à leurs résonances psychotraumatiques<sup>3-6</sup>. Tout en différenciant les gènes responsables de l'exposition traumatique de ceux impliqués dans sa répercussion clinique, ces premières études attribuent un degré d'héritabilité de l'ESPT de l'ordre de 30 %. Cette héritabilité est considérée polygénique<sup>4,5,7</sup>. Les déterminants génétiques interviennent sur les dimensions de reviviscence, d'évitement et d'hyperactivité végétative<sup>5,7</sup>. Faisant suite à ces travaux épidémiologiques princeps, la majorité des études de génétique s'intéressant à l'ESPT ont noté une corrélation entre certains gènes et le trouble psychotraumatique. Seules une dizaine d'études ont spécifiquement caractérisé une *interaction* entre le génome, des facteurs environnementaux et un retentissement psychotraumatique. Les études référencées s'intéressent essentiellement à trois types de variance allélique : un polymorphisme mononucléotidique (modification d'une base de l'hélice ADN), un nombre variable d'occurrences de tandems nucléotidiques (situés dans la région promotrice du gène) et une différence des profils de méthylation caractérisant des modifications épigénétiques.

Nous aborderons successivement les gènes impliqués pour trois systèmes de neuromodulations monoaminergiques (dopamine, sérotonine, noradrénaline) qui, en interaction avec des facteurs environnementaux, permettent l'expression de différentes formes cliniques d'ESPT.

Une augmentation du métabolisme de la dopamine est retrouvée dans les suites d'un état de stress aigu et au cours d'un ESPT<sup>8</sup>. Son élévation plasmatique et l'augmentation de son excrétion urinaire est corrélée à la sévérité de l'ESPT, notamment concernant l'intensité des reviviscences<sup>9</sup>. Les travaux de génétique se sont intéressés à la corrélation entre l'ESPT et le gène codant pour le récepteur dopaminergique de type 2 (gène DRD2) ou le gène permettant la synthèse du transporteur de la dopamine (gène SLC6A3). Le polymorphisme mononucléotidique du gène DRD2 est un facteur de susceptibilité à l'ESPT : l'allèle 957C est plus fréquemment retrouvé que l'allèle 957T chez les sujets souffrant de troubles psychotraumatiques<sup>10</sup>. Témoignant d'une autre variabilité affectant le même gène, la présence de l'allèle dominant DRD2 A1+ (qui diminue le nombre de récepteurs) est associée à une sévérité et à une comorbidité chez les sujets psychotraumatisés avec davantage de troubles somatiques, d'anxiété et de dépression<sup>11</sup>. D'autre part, en explorant le gène du transporteur de la dopamine et les conséquences transcriptionnelles induites par la répétition d'un tandem nucléotidique dans sa région promotrice, plusieurs auteurs retrouvent qu'une répétition nucléotidique de facteur neuf est associée au risque d'ESPT<sup>12,13</sup>. Parmi les études génétiques référencées, seules deux recherches s'inscrivent dans le paradigme d'une interaction neuro-environnementale en s'intéressant à la consommation d'alcool et la prise d'un antidépresseur comme facteur délétère ou protecteur. Les sujets souffrant d'ESPT et porteurs de l'allèle A1+ (génotypes A1A1, A1A2) consomment deux fois plus d'alcool que les patients porteurs de l'allèle A1- (génotype A2A2)<sup>14</sup>. D'autre part, les patients souffrant d'ESPT présentant le génotype A1+ qui sont traités par paroxétine obtiennent un meilleur rétablissement dans leur fonctionnement que les sujets de génotype A-<sup>15</sup>.

L'implication d'une hyperactivation dopaminergique permet d'établir un endophénotype particulier d'ESPT<sup>16</sup>. Des symptômes psychotiques ont été décrits chez plus de 40 % des vétérans du Vietnam présentant un ESPT : les patients souffrant de *symptômes* psychotiques positifs plus sévères ont une intensité d'ESPT plus élevée<sup>17</sup>. Ces symptômes psychotiques positifs (hallucinations, construction délirante) et négatifs (repli, désorganisation psychique) n'entrent pas dans le cadre d'une schizophrénie : leur présence témoigne d'un ESPT sévère avec caractéristiques psychotiques (défini sous le vocable anglo-saxon de *posttraumatic stress disorder secondary psychotic*). Les éléments psychotiques de l'ESPT ne sont pas reliés à un autre cadre nosographique que cet ESPT lui-même dont ils constituent un sous-type clinique<sup>18</sup>. Un traitement antipsychotique en monothérapie à faible posologie diminuera tant les symptômes cardinaux psychotraumatiques que les symptômes psychotiques surajoutés<sup>19</sup>. L'intérêt de l'antipsychotique réside-t-il ici uniquement dans ses propriétés anxiolytiques et sédatives qui vont apaiser le trouble anxieux ? La

fonction antagoniste dopaminergique du médicament peut également apaiser une dimension clinique hyperdopaminergique de l'ESPT, dimension qui aura ponctuellement été révélée par un stress. La prescription d'un antipsychotique atypique ne sera retenue par un spécialiste que dans des formes sévères et échappant aux premières lignes thérapeutiques.

## HYPOACTIVATION SEROTONINERGIQUE

Les études génétiques s'intéressent essentiellement à la région promotrice du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (locus SLC6A4) qui présente un polymorphisme modifiant l'expression du gène en aval et par là-même sa transcription. L'allèle court (s pour *short*) est moins transcrit que l'allèle long (l pour *long*) avec pour résultat final une diminution d'activité sérotoninergique. En réaction à un stress, les sujets présentant les génotypes s/l et s/s sont plus sensibles à la dépression que ceux dont le génotype est caractérisé par l'homozygotie l<sup>20,21</sup>. La forme génotypique s homo- et hétérozygote est pourvoyeuse d'hypersensibilité au stress avec davantage de symptômes dépressifs, d'épisodes dépressifs caractérisés et de passages à l'acte auto-agressifs. Comparativement à la population générale, le génotype d'homozygotie s est davantage retrouvé chez les sujets souffrant d'ESPT<sup>22</sup> : les patients porteurs de la forme s/s déclenchent un ESPT pour un niveau d'exposition traumatique bien moindre que leurs homologues l/l<sup>23</sup>. Au-delà d'une simple corrélation, la voie sérotoninergique a été la plus étudiée selon le paradigme de l'interaction gènes / environnement. La première étude génétique interactive a été conduite en 2007 par Kilpatrick *et al.* Ces auteurs s'intéressent à l'interaction entre l'exposition élevée au trauma, un bas support social et les variantes alléliques précitées. L'interaction entre le génome et son environnement est plus complexe qu'une simple implication : seule l'association de plusieurs variables permet de conclure quant au risque relatif de développement d'un ESPT. Les sujets confrontés directement à l'ouragan et bénéficiant de peu de support social avant la catastrophe et ayant la variabilité génétique délétère s, présentent un risque relatif d'ESPT nettement plus élevé<sup>24</sup>. Koenen *et al.* retrouvent que le génotype s est à haut risque d'ESPT si les événements environnementaux de fort taux de criminalité et de fort taux de chômage sont présents<sup>25</sup>. En étudiant des personnes réfugiées rwandaises, Kolassa *et al.* constatent que la probabilité sur la vie entière de développer un ESPT est de 100 % en cas de portage du génotype s/s quel que soit le nombre d'expositions traumatiques, même faible. Par contre, les sujets porteurs de l'allèle l souffrent d'une réaction traumatique dose/réponse en fonction du nombre d'événements traumatiques éprouvés<sup>23</sup>. Les sujets qui ont souffert à la fois de traumatismes infantiles et de traumatismes à l'âge adulte sont plus à risque de développer un ESPT que ceux qui ont vécu l'un ou l'autre de ces événements<sup>26</sup>. Enfin, grâce à une étude novatrice étudiant le profil de méthylation du gène SLC6A4, Koenen *et al.* retrouvent que les personnes

ayant éprouvé davantage d'exposition aux événements traumatiques sont plus à risque d'ESPT si leur niveau de méthylation est bas<sup>27</sup>.

Ces résultats nous font décrire un endophénotype hyposérotoninergique d'ESPT. Une hypoactivation de la neuromodulation sérotoninergique est pourvoyeuse de symptômes dépressifs et d'idées suicidaires, de tempérament impulsif et d'une tendance à l'agressivité<sup>28</sup>. On note également des troubles du sommeil auxquels s'ajoutent des comportements d'inhibition et des stratégies d'évitement. Enfin, un déficit sérotoninergique majore la sensibilité aux stimuli environnementaux. Toutes ces dimensions cliniques pourront être traitées par les antidépresseurs de la classe des ISRS (inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine).

## HYPERACTIVATION NORADRENERGIQUE

L'ESPT est corrélé à une augmentation des taux urinaires d'adrénaline et de noradrénaline doublée d'une diminution des récepteurs alpha-2 plaquettaires. Une majoration de la noradrénaline dans le liquide cébrospinal rend compte d'une hyperactivité noradrénergique centrale qui se traduit par une hyperréactivité aux stress environnementaux. Mustapic *et al.* ont focalisé leurs recherches sur l'activité de la dopamine beta-hydroxylase (DBH qui catalyse la conversion de dopamine en noradrénaline) et le polymorphisme DBH-1021C/T en étudiant des vétérans sains ou souffrant d'ESPT<sup>29</sup>. Les fréquences alléliques sont similaires quel que soit le statut pathologique anxieux mais, comparativement aux sujets indemnes avec le même génotype, une basse activité DBH est présente chez les malades présentant le génotype CC<sup>29</sup>. Kolassa *et al.* retrouvent une interaction entre le nombre d'événements traumatiques et le polymorphisme Val(158)Met du gène codant pour la catécholamine-o-méthyltransférase (enzyme dégradant la dopamine comme la noradrénaline)<sup>30</sup>. Le génotype Met/Met est à haut risque d'ESPT indépendamment du nombre d'événements traumatiques alors que le génotype Val/Val entraîne une réaction psychotraumatique de type dose-réponse<sup>30</sup>. Jay *et al.* ont étudié le même polymorphisme en fonction de la diminution volumique du cortex cingulaire antérieur, réduction considérée comme conséquentielle à l'ESPT et qui rendrait plus difficile le contrôle de l'amygdale<sup>31</sup>. Le génotype n'est pas directement relié au volume du cortex cingulaire antérieur mais interagit avec l'ESPT : la différence de volume entre les sujets sains ou pathologiques est plus importante chez les individus homozygotes Val<sup>31</sup>.

Ces études intéressant la régulation noradrénergique impliquent la description d'un troisième endophénotype psychotraumatique caractérisé par une hyperactivation de cette voie. La noradrénaline est engagée dans la régulation de l'anxiété et la survenue des crises d'angoisses, des reviviscences traumatiques, de l'hyperéveil, des réactions de sursaut et des manifestations cardiovasculaires (tachycardie et

hypertension). A la phase d'état de stress aigu, certains auteurs proposent un traitement bêta-bloquant non cardiosélectif qui serait protecteur de la survenue ultérieure d'un ESPT<sup>32</sup>. Le même médicament est régulièrement prescrit à la phase chronique comme apaisant la part psychophysiologique du trouble anxieux. La prescription d'un antidépresseur agissant tant sur la voie sérotoninergique que sur la régulation noradrénergique nous paraît être le choix pharmacothérapeutique le plus judicieux pour juguler tant le retentissement anxiodépressif que les reviviscences traumatiques. Les molécules ISRSNa (inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) peuvent être utilisées en première intention<sup>33</sup>.

## DISCUSSION DES ETUDES GENETIQUES

Nous avons décrit l'état de stress post-traumatique comme un trouble déterminé par une vulnérabilité polygénique. Lorsque plusieurs gènes candidats interviennent, une pondération de susceptibilité à l'un de ces systèmes de régulation neurologique implique divers endophénotypes cliniques qui peuvent bénéficier d'une prise en charge différente au plan pharmacologique<sup>34,35</sup>. Nous avons proposé trois grandes formes cliniques d'ESPT en fonction de la neuromodulation préférentiellement incriminée. Pour nuancer une stricte pondération monoaminergique, il convient de préciser que les trois systèmes de neuromodulation décrits sont interconnectés et qu'une dysrégulation d'un système ne va pas sans une adaptation des deux autres. Les premiers résultats des études génétiques sont prometteurs car ils sont une source de compréhension étiopathogénique du trouble post-traumatique et sont pourvoyeurs de perspectives thérapeutiques plus ciblées<sup>37</sup>. Le problème méthodologique majeur des études novatrices d'interaction gènes/environnement est que le facteur environnemental facilitateur de trauma est comme l'évènement traumatique, issu de l'extérieur, ce qui rend ardu une stricte séparation entre l'élément directement traumatogène et les déterminants environnementaux facilitants. Les études précitées ont étudié le support social, le taux de criminalité et le taux de chômage<sup>25,26</sup>. Or, le traumatisme psychique s'établit justement via une faillite des habitudes sociales et l'éclatement des valeurs humaines qui assuraient une sécurité psychique de l'individu en société<sup>38</sup>. L'ESPT est une pathologie qui interagit avec le contexte sociétal : d'une part le trauma s'établit sur la remise en cause brutale de valeurs qui semblaient immuables et d'autre part, le concept nosographique d'ESPT est changeant avec l'évolution des sociétés<sup>38</sup>. Si le syndrome de répétition traumatique est connu depuis l'Antiquité, la naissance de l'ESPT a suivi la chronologie de l'élaboration des manuels nosographiques américains (DSM ou manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) au gré des contextes sociopolitiques traversés<sup>39</sup>. Subséquemment à de nombreux conflits armés ont été décrits des "syndromes post-guerre" qui en sont devenus les signatures médicales éponymes. Le plus célèbre de ces "nouveaux syndromes" est sans nul

doute le *post-Vietnam syndrome*, entité qui préfigura à la genèse de l'ESPT, genèse marquée par un contexte sociopolitique particulièrement difficile en cette fin de guerre du Vietnam<sup>38</sup>. Enfin, s'éloignant du social et du génétique, aucune étude n'a retrouvé un marqueur biologique qui, en réaction à un stress, causerait un ESPT de manière certaine. Si plusieurs dizaines de personnes sont directement confrontées à "la même" situation stressante, seules quelques-unes développeront un syndrome de répétition traumatique mais qui ne sera pas identique car la thématique des reviviscences restera différente. L'ESPT n'est pas simplement "la réaction normale à une situation anormale" car c'est également l'implication subjective du sujet qui fait naître une réaction de stress<sup>40,41</sup>.

## CONCLUSIONS

Les études de neurogénétique ont affirmé plusieurs propositions essentielles. Premièrement, une prise en charge pharmacologique des troubles psychotraumatiques peut être adaptée au plus près de différents endophénotypes. Secondairement, l'approche psychothérapeutique garde toute son importance au sens où c'est bien l'implication subjective qui a généré le traumatisme, subjectivité en interaction avec un patrimoine génétique et des facteurs environnementaux intégrant le contexte social<sup>33,42</sup>. Le syndrome de répétition traumatique est la conséquence d'une interaction entre un sujet, un facteur traumatique et un contexte social. La définition changeante de l'état de stress post-traumatique au cours des temps est issue d'une réflexion scientifique en partie déterminée par un contexte socioculturel. La clinique ne s'établit pas sur des référentiels figés : l'évolution des techniques de neurogénétique modifie notre regard sur la définition des traumatismes psychiques et leurs possibilités thérapeutiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM : Relationship of parental trauma exposure and PTSD to PTSD, depressive and anxiety disorders in offspring. *J Psychiatr Res* 2001 ; 35 : 261-70
2. Sack WH, Clarke GN, Seeley J : Posttraumatic stress disorder across two generations of Cambodian refugees. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 1995 ; 34 : 1160-6
3. Lyons MJ, Golberg J, Eisen SA *et al.* : Do genes influence exposure to trauma ? A twin study of combat. *Am J Med Genet* 1993 ; 48 : 22-7
4. Stein MB, Jang KL, Taylor S, Vernon PA, Livesley WJ : Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms : a twin study. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 1675-81
5. True WR, Rice J, Eisen SA *et al.* : A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1993 ; 50 : 257-64
6. Xian H, Chantarujikapong SI, Scherrer JF *et al.* : Genetic and environmental influences on posttraumatic stress disorder, alcohol and drug dependences in twin pairs. *Drug Alcohol Depend* 2000 ; 61 : 95-102

7. Bailey JN, Goenjian AK, Noble EP, Walling DP, Ritchie T, Goenjian HA : PTSD and dopaminergic genes, DRD2 and DAT, in multigenerational families exposed to the Spitak earthquake. *Psychiatry Res* 2010 ; 178 : 507-10
8. Bremner JD, Randall P, Vermetten E *et al.* : Magnetic resonance imaging-based measurements of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse - a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997 ; 41 : 23-32
9. Yehuda R, Southwick S, Giller EL, Ma X, Mason JW : Urinary catecholamine excretion and severity of PTSD symptoms in Vietnam combat veterans. *J Nerv Ment Dis* 1992 ; 180 : 321-5
10. Voisey J, Swagell CD, Hughes IP *et al.* : The DRD2 gene 957C>T polymorphism is associated with posttraumatic stress disorder in war veterans. *Depress Anxiety* 2009 ; 26 : 28-33
11. Lawford BR, Young R, Noble EP, Kann B, Ritchie T : The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with co-morbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder. *Eur Psychiatry* 2006 ; 21 : 180-5
12. Drury SS, Theall KP, Keats BJ, Scheeringa M : The role of dopamine transporter (DAT) in the development of PTSD in preschool children. *J Trauma Stress* 2009 ; 22 : 534-9
13. Segman RH, Cooper-Kazaz R, Macciardi F *et al.* : Association between the dopamine transporter gene and posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry* 2002 ; 7 : 903-7
14. Young RM, Lawford BR, Noble EP *et al.* : Harmful drinking in military veterans with post-traumatic stress disorder : association with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Alcohol Alcohol* 2002 ; 37 : 451-6
15. Lawford BR, McD Young R, Noble EP *et al.* : D2 dopamine receptor gene polymorphism : paroxetine and social functioning in posttraumatic stress disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003 ; 13 : 313-20
16. Auxéméry Y, Fidelle G : Psychose et traumatisme psychique. Pour une articulation théorique des symptômes psychotraumatiques et psychotiques chroniques. *Encéphale* 2011 ; 37 : 433-8
17. Hamner MB, Frueh BC, Ulmer HG, Arana GW : Psychotic features and illness severity in combat veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999 ; 45 : 846-52
18. Braakman MH, Kortmann FA, van den Brink W : Validity of " post-traumatic stress disorder with secondary psychotic features " : a review of the evidence. *Acta Psychiatr Scand* 2009 ; 119 : 15-24
19. Kozaric-Kovacic D, Pivac N, Mück-Seler D, Rothbaum BO : Risperidone in psychotic combat-related posttraumatic stress disorder : an open trial. *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66 : 922-7
20. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE *et al.* : Influence of life stress on depression : moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003 ; 301 : 386-9
21. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B : The interaction of stressful life events and serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression : a replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005 ; 62 : 529-35
22. Lee HJ, Lee MS, Kang RH *et al.* : Influence of the serotonin transporter promoter gene polymorphism on susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2005 ; 21 : 135-9
23. Kolassa IT, Ertl V, Eckart C *et al.* : Association study of trauma and SLCA4 promoter polymorphism in posttraumatic stress disorder : evidence from survivors of the Rwandan genocide. *J Clin Psychiatry* 2010 ; 71 : 543-7
24. Kilpatrick DG, Koenen KC, Ruggiero KJ *et al.* : The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 : 1693-9
25. Koenen KC, Aiello AE, Bakshis E *et al.* : Modification of the association between serotonin transporter genotype and risk of posttraumatic stress disorder in adults by county-level social environment. *Am J Epidemiol* 2009 ; 169 : 704-11
26. Xie P, Kranzler HR, Poling J *et al.* : Interactive effect of stressful life events and the serotonin transporter 5-HTTLPR genotype on posttraumatic stress disorder diagnosis in 2 independent populations. *Arch Gen Psychiatry* 2009 ; 66 : 1201-9
27. Koenen KC, Uddin M, Chang SC *et al.* : SLC6A4 methylation modifies the effect of the number of traumatic events on risk for posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2011 ; 28 : 639-47
28. Roggenbach J, Müller-Oerlinghausen B, Franke L : Suicidality, impulsivity and aggression – is there a link to 5HIAA concentration in the cerebrospinal fluid ? *Psychiatry Res* 2002 ; 113 : 193-206
29. Mustapic M, Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Dezeljin M, Cubells JF, Mück-Seler D : Dopamine beta-hydroxylase (DBH) activity and -1021C/T polymorphism of DBH gene in combat-related post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007 ; 144B : 1087-9
30. Kolassa IT, Kolassa S, Ertl V, Papassotiropoulos A, De Quervain DJ : The risk of posttraumatic stress disorder after trauma depends on traumatic load and the catechol-O-methyltransferase Val(158)Met polymorphism. *Biol Psychiatry* 2010 ; 67 : 304-8
31. Schulz-Heik RJ, Schaer M, Eliez S *et al.* : Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism moderates anterior cingulate volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2011 ; 70 : 1091-6
32. Ducrocq F, Vaiva G : De la biologie du trauma aux pistes pharmacologiques de prévention secondaire de l'état de stress post-traumatique. *Encéphale* 2005 ; 31 : 212-26
33. Hetrick SE, Purcell R, Garner B, Parslow R : Combined pharmacotherapy and psychosocial therapies for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 7 : 7 : CD007316
34. Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD *et al.* : Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997 ; 54 : 749-58
35. Friedman MJ : What might the psychobiology of posttraumatic stress disorder teach us about future approaches to pharmacotherapy ? *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 : 44-51
36. Afifi TO, Asmundson GJ, Taylor S, Jang KL : The role of genes and environment on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms : a review of twin studies. *Clin Psychol Rev* 2010 ; 30 : 101-12
37. Broekman BF, Olff M, Boer F : The genetic background to PTSD. *Neurosci Biobehav Rev* 2007 ; 31 : 348-62
38. Auxéméry Y : L'état de stress post-traumatique comme conséquence de l'interaction entre une susceptibilité génétique individuelle, un événement traumatogène et un contexte social. *Encéphale* 2012, sous presse. Doi : 10.1016/j.encep.2011.12.003

39. Young A : The harmony of illusions inventig post-traumatic stress disorder. Princeton, Princeton University Press, 1995
40. Foa EB, Stein DJ, McFarlane AC : Symptomatology and psychopathology of mental health problems after disaster. J Clin Psychiatry 2006 ; 67 : 15-25
41. Yehuda R, McFarlane AC : Conflict between current knowledge about posttraumatic stress disorder and its original conceptual basis. Am J Psychiatry 1995 ; 152 : 1705-13
42. Auxéméry Y : Les différentes " voix " de l'ESPT. Du désert langagier à la psychothérapie. Annales Médico-Psychologiques 2012 ; 170 : 306-11. Doi : 10.1016/j.amp.2011.03.017

**Correspondance et tirés à part :**

Y. AUXEMERY  
HIA Legouest  
Service de Psychiatrie et de Psychologie clinique  
27 avenue de Plantières  
57077 Metz Cedex 3  
E-mail : yann.auxemery@hotmail.fr

Travail reçu le 19 novembre 2011 ; accepté dans sa version définitive le 31 août 2012.